

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Alemanha	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Alemanha	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Alemanha	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Alemanha	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Áustria	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Áustria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Áustria	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Bélgica	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Bélgica	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Bélgica	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Bulgária	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Bulgária	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	ENZAPROST T 5 mg/ml solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Chipre	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Croácia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Croácia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Croácia	Zoetis B.V., Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	DINOLYTIC, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, konje i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Dinamarca	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Dinamarca	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Eslováquia	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Eslováquia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Eslováquia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Eslovénia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Eslovénia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Eslovénia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Espanha	Zoetis Spain, SL Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Dinolytic 12,5 mg/ml solución inyectable para bovino	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Espanha	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Espanha	Zoetis Spain, SL Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	DINOLYTIC 5 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y caballos	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Espanha	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Estónia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Estónia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Estónia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Finlândia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Finlândia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Finlândia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Finlândia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
França	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
França	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
França	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
França	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Grécia	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Grécia	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Grécia	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Hungria	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Hungria	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Hungria	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Lutalyse High Concentration 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Islândia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Itália	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Itália	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Itália	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost 5 mg/ml Soluzione iniettabile per bovini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Itália	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Letónia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Letónia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Letónia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Letónia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Lituânia	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Lituânia	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Lituânia	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Lituânia	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Luxemburgo	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Luxemburgo	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Luxemburgo	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Noruega	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Noruega	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Países Baixos	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d Ijssel, The Netherlands	Dinolytic hoge conenctratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Países Baixos	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Países Baixos	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d Ijssel, The Netherlands	Dinolytic 5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Países Baixos	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Polónia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Polónia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Polónia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	ENZAPROST 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Polónia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	ENZAPROST T 5 mg/ml Solução injectável para bovinos e suínos	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Reino Unido	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Reino Unido	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Reino Unido	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost 5 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pig	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Reino Unido	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
República Checa	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
República Checa	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
República Checa	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Roménia	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Roménia	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Roménia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Suécia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Estado-Membro UE / EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Suécia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Suécia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular
Suécia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Solução injetável	Bovinos	Via intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento

Resumo da avaliação científica de Dinolytic 12,5 mg / ml e 5 mg / ml soluções injetáveis e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos (ver Anexo I)

1. Introdução

Os medicamentos veterinários Dinolytic e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos são soluções injetáveis que contêm 12,5 mg e 5 mg de dinoprost (sob a forma de dinoprost trometamina) por ml. O dinoprost trometamina é um análogo sintético da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), utilizado em bovinos pelos seus efeitos luteolíticos e/ou oxitócicos. Esta substância só é eficaz no caso de um corpo lúteo ativo.

Para bovinos, a dose recomendada para todas as indicações é de 25 mg de dinoprost por animal (equivalente a 2 ml dos medicamentos de 12,5 mg/ml e a 5 ml dos medicamentos de 5 mg/ml).

Nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, foi apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado de medicamento genérico, ao abrigo do procedimento descentralizado, para o medicamento veterinário Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solução injetável, com os Países Baixos como Estado-Membro de referência (NL/V/0256/001/DC). O medicamento de referência é o Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, comercializado pela Zoetis e autorizado ao abrigo do procedimento nacional em vários Estados-Membros desde 2015, como uma extensão da linha dos dossiês completos originais dos medicamentos Dinolytic registados com uma dosagem de 5 mg/ml desde 1986.

Durante o procedimento descentralizado supracitado, embora tenha sido aceite a bioequivalência entre o Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solução injetável para bovinos e o medicamento de referência, a França e outros Estados-Membros discordaram com o intervalo de segurança de zero dias para bovinos (carne e vísceras). A substância ativa dinoprost trometamina tem um estatuto de «limite máximo de resíduos (LMR) não exigido», mas foi previamente estabelecida pelo CVMP uma dose diária aceitável (DDA) de 0,83 µg de dinoprost por kg de peso corporal (pc) (equivalente a 50 µg por pessoa de 60 kg)¹. Considerando o consumo de 0,3 kg de músculo (local de injeção), este valor corresponde a um nível máximo permitido de 167 µg/kg de músculo. Foram observados níveis de resíduos acima do nível máximo permitido num estudo de depleção de resíduos 24 horas após o tratamento. A França considerou que a informação global disponível mostra que um intervalo de segurança de zero dias pode não ser suficiente para garantir a segurança dos consumidores.

Além disso, constatou-se que, no que respeita aos medicamentos veterinários com a mesma dosagem (12,5 mg/ml e 5 mg/ml) e ao titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) Zoetis, os Estados-Membros em toda a UE estabeleceram intervalos de segurança diferentes para a carne e as vísceras de bovinos, ou seja, entre zero e três dias.

A França considerou que é do interesse da proteção da segurança dos consumidores na União rever a adequação dos intervalos de segurança para a carne e as vísceras de bovinos e remeteu a questão para o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP).

Por conseguinte, em 3 de setembro de 2019, a França iniciou um procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE relativamente aos medicamentos veterinários Dinolytic e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos que contêm 12,5 mg e 5 mg de dinoprost por ml apresentados na forma de soluções injetáveis para administração por via intramuscular em bovinos.

¹ CVMP MRL Summary report for dinoprost tromethamine – [link](#)

Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos e que recomendasse intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de bovinos tratados.

2. Análise dos dados disponíveis

Dados fornecidos pelos titulares das AIM

Foi fornecida a composição dos medicamentos utilizados nos diferentes estudos realizados pela Zoetis, bem como a composição dos medicamentos registados pela Ceva Santé Animale. Dado que as formulações são muito semelhantes, o CVMP considerou que poderia ser aplicável um intervalo de segurança comum a todos os medicamentos veterinários envolvidos neste procedimento de consulta.

Foram disponibilizados ao Comité sete estudos de resíduos realizados em bovinos. Foram realizados dois estudos com uma solução de dinoprost (PGF_{2α}) radiomarcado. Foram realizados cinco estudos com Lutalyse 5 mg/ml, que é o mesmo medicamento que Dinolytic 5 mg/ml, dois dos quais em conformidade com as boas práticas laboratoriais (BPL).

Foram realizados cinco estudos antes de 1982 e dois estudos em conformidade com as BPL em 2007 e 2009 (ambos comunicados em 2009).

O dinoprost trometamina foi administrado por via intramuscular a 25 mg por animal (a dose recomendada), à exceção dos 2 estudos realizados com dinoprost trometamina radiomarcado, que foram considerados apenas informativos.

Os resíduos de dinoprost trometamina foram medidos por radioatividade (2 estudos, 1976 e 1977), por radioimunoensaio (RIA) (3 estudos, 1978, 1979 e 1982), por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (1 estudo, realizado em 2007 e comunicado em janeiro de 2009) ou por cromatografia líquida-espectrometria de massa (CL-EM) (1 estudo, abril de 2009).

Foram igualmente fornecidos um estudo de bioequivalência *in vivo* em conformidade com as BPL realizado com o Lutalyse 5 mg/ml e o Lutalyse 12,5 mg/ml, e um estudo de tolerância em conformidade com as BPL realizado com o Lutalyse 12,5 mg/ml. Em ambos os estudos, foi administrada uma dose de 25 mg de dinoprost por via intramuscular.

Estatuto LMR

Uma vez que a substância ativa dinoprost trometamina tem um estatuto de «LMR não exigido», o valor da DDA é utilizado como valor de referência. Foi estabelecida pelo CVMP uma DDA de 0,83 µg por kg pc (correspondente a 50 µg para uma pessoa de 60 kg)¹.

De acordo com o Relatório Sumário de LMR do CVMP¹, o dinoprost trometamina tem uma semivida extremamente curta de apenas alguns minutos, é quase completamente eliminado após uma ou duas passagens pelo fígado e/ou pelos pulmões e não foi detetada acumulação do dinoprost ou de resíduos do dinoprost no sangue após a injeção diária repetida em bovinos. Assim, apenas o tecido do local de injeção é considerado na avaliação do intervalo de segurança.

Para o estabelecimento dos intervalos de segurança, foi definido um limite de 167 µg/kg de tecido do local de injeção com base na DDA de 50 µg por pessoa por dia e numa ingestão de 300 g de tecidos do local de injeção (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Dados de depleção de resíduos na carne e nas vísceras de bovinos

O titular da AIM Zoetis forneceu dois estudos de resíduos não conformes com as BPL que foram realizados com uma solução de ³H-PGF_{2α}, em 1976 e 1977, respetivamente. Em ambos os estudos, o medicamento foi administrado duas vezes por via intramuscular a uma vaca em doses ligeiramente inferiores à dose recomendada (25 mg por animal), num intervalo de 11 dias.

O CVMP considerou estes dois antigos estudos de resíduos apenas informativos, uma vez que não foram realizados em conformidade com as normas atuais e foram mal comunicados.

A Zoetis forneceu igualmente um estudo de depleção de resíduos, realizado em 1982 com o medicamento «Pronalgon F injection solution for animals» que, de acordo com o titular da AIM, corresponde ao Lutalyse 5 mg/ml.

Doze animais foram tratados com uma única injeção intramuscular numa dose de 25 mg de PGF_{2α} e foram abatidos 12, 24, 48, 72 horas após o tratamento. O músculo, o fígado, o rim, a gordura, o intestino delgado, o coração e o local de injeção foram analisados utilizando um método de RIA. Entre os tecidos comestíveis, os resíduos de PGF_{2α} foram mais elevados no local de injeção 12 horas após o tratamento e acima do nível máximo permitido de 167 µg/kg. Após 24 horas, em todos os animais individuais, os resíduos de PGF_{2α} no local de injeção estavam abaixo deste limite de 167 µg/kg.

O CVMP considerou que não foi possível estabelecer um intervalo de segurança fiável a partir deste estudo de depleção de resíduos. O estudo apresenta algumas lacunas (o estatuto de BPL não está especificado, o número de animais por ponto temporal de abate e os procedimentos de amostragem para os locais de injeção não seguem as recomendações da VICH GL48², a duração do armazenamento antes da análise e a estabilidade da PGF_{2α} em amostras de tecidos congeladas são desconhecidas). No entanto, este estudo continua a sustentar o estabelecimento de um intervalo de segurança, uma vez que ilustra a depleção geralmente rápida de resíduos e também a variabilidade interindividual significativa na cinética da depleção em bovinos.

Foram fornecidos pela Zoetis dois estudos de depleção de resíduos em conformidade com as BPL.

Um dos estudos foi realizado em 2009 com um dispositivo intravaginal de libertação controlada de fármacos (*controlled intravaginal drug release*, CIDR) (1,94 g progesterona/dispositivo) e o Lutalyse 5 mg/ml. O medicamento foi administrado através de uma única injeção intramuscular a 25 vacas numa dose de 25 mg de PGF_{2α}. Entre estes 25 animais, 13 animais foram tratados com um dispositivo CIDR 7 dias antes da administração de dinoprost.

Os animais foram abatidos aproximadamente 10 horas após a remoção do dispositivo CIDR e da administração de dinoprost. Os locais de injeção foram analisados utilizando um método CL-EM.

Aproximadamente 10 horas após a injeção de PGF_{2α}, os resíduos nos locais de injeção eram altamente variáveis e no intervalo de 2,29–497 µg/kg (grupo do CIDR + Lutalyse) e 2,04–2620 µg/kg (grupo do Lutalyse). Em conclusão, 10 horas após a administração, os resíduos de PGF_{2α} no local de injeção estavam acima do nível máximo permitido de 167 µg/kg em 6 de 25 animais.

O CVMP considerou este estudo de resíduos apenas informativo, uma vez que apresenta algumas lacunas. A amostragem do local de injeção não está em conformidade com as recomendações da VICH GL48². Apesar de os pesos das amostras principais do local de injeção estarem em conformidade com a diretriz, não foi recolhido tecido circundante que pesava ± 300 g. Por conseguinte, não é possível garantir que as amostras recolhidas representam amostras de tecidos da região onde ocorrem as concentrações máximas de resíduos. Desconhece-se a duração do armazenamento das amostras de tecidos antes da análise e a estabilidade da PGF_{2α} em amostras de tecidos congeladas. Além disso, no único ponto temporal de abate (10 horas), alguns resíduos são superiores ao nível máximo permitido de 167 µg/kg e, portanto, não é possível extrair deste estudo um período de segurança fiável. No entanto, ilustra a variabilidade interindividual significativa na depleção de resíduos no local de injeção.

² VICH topic GL48 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) - [link](#)

Em 2007, foi realizado outro estudo de depleção de resíduos em conformidade com as BPL com o Lutalyse 5 mg/ml e comunicado em janeiro de 2009. Doze vacas divididas em 3 grupos com 4 animais em cada foram tratadas com duas injeções intramusculares numa dose de 25 mg de PGF_{2α}, com um intervalo de 12 horas. Os animais receberam o dobro da dose recomendada, o que não se espera afetar os resultados da depleção no local de injeção, que é o objetivo deste estudo. Os animais dos grupos T01, T02 e T03 foram sacrificados 24 horas, 48 horas e 72 horas, respetivamente, após a primeira injeção e ambos os locais de injeção foram recolhidos para ensaio. Como tal, os dados foram obtidos 12 horas e 24 horas após o tratamento para o grupo T01, 36 horas e 48 horas após o tratamento para o grupo T02 e 60 horas e 72 horas após o tratamento para o grupo T03. Foi utilizado um método ELISA validado para determinar a concentração de PGF_{2α} no local de injeção e no tecido circundante imediato. Os pesos das amostras do local de injeção estão em conformidade com as recomendações da VICH GL48². Nem todos as sequências de ensaio individuais cumpriam os critérios de validação completos especificados no protocolo no que diz respeito à exatidão e precisão. No entanto, foram obtidos dados suficientes a partir de sequências aceites para definir o perfil de depleção de PGF_{2α} no local de injeção.

Com base nos resultados validados, os resíduos de PGF_{2α} foram superiores ao nível máximo permitido de 167 µg/kg após 12 horas em 2 de 4 locais de injeção (245 e 647 µg/kg). Após 24 horas, os resíduos de PGF_{2α} (8,01, 9,36, 12,6 e 17,5 µg/kg) nos quatro animais estavam abaixo deste limite. Após 36 e 48 horas, apenas um valor de resíduos de PGF_{2α} por grupo foi validado em 4 amostras e estava abaixo de 167 µg/kg. Os outros resultados não validados também estavam abaixo de 167 µg/kg. Após 60 horas, os 4 resultados não validados (máx.: 13,9 µg/kg) estavam abaixo de 167 µg/kg. Em conclusão, 24 horas após a administração é o primeiro ponto temporal em que os resíduos de PGF_{2α} se encontravam abaixo do nível máximo permitido de 167 µg/kg no local de injeção.

O CVMP considerou que este estudo é essencial para o estabelecimento de um intervalo de segurança. No entanto, algumas lacunas (estabilidade da substância ativa em amostras congeladas, ausência de análise da maioria das amostras de animais em pontos temporais subsequentes após as amostras de 24 horas) levantam a necessidade de considerar também os outros estudos disponíveis, que indicam uma elevada variabilidade interindividual e a possibilidade de algumas amostras individuais conterem resíduos acima do limiar de 167 µg/kg.

O método estatístico não pode ser utilizado, uma vez que nos pontos temporais de 36 e 48 horas não se verificaram concentrações de resíduos validadas suficientes. O Comité considerou que poderia ser derivado deste estudo de resíduos em conformidade com as BPL um período de segurança de 48 horas, ou seja, 24 horas mais uma margem de segurança de 30% (com base no método analítico semiquantitativo, com ausência de resultados validados nos últimos pontos temporais e elevada variabilidade em animais individuais no ponto temporal de 12 horas), de acordo com a diretriz do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para os tecidos comestíveis (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

O CVMP analisou igualmente dois estudos adicionais que tinham sido incluídos na avaliação dos LMR.

Um estudo foi realizado em 1978 com o medicamento Lutalyse 5 mg/ml com doze animais tratados (4 animais/grupo tratado) e um grupo de controlo composto por 6 animais. Doze vacas foram tratadas com uma única injeção intramuscular numa dose de 25 mg de dinoprost.

Os animais foram abatidos 24, 48 e 72 horas após o tratamento e os locais de injeção (100 g) foram analisados utilizando um RIA. 24 horas após a injeção de PGF_{2α}, os resíduos nos locais de injeção situavam-se no intervalo de 6,1–198,1 µg/kg (grupo do Lutalyse) e 1,2–2,9 µg/kg (grupo de controlo),

³ CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev. 1) – [link](#)

ilustrando uma variabilidade interindividual significativa. Os resíduos no local de injeção voltaram ao nível basal 48 horas após a injeção.

Num animal, o nível de resíduos no local de injeção 24 horas após a administração foi de 198,1 µg/kg e, por conseguinte, o consumo de um local de injeção derivado desse animal excederia o nível máximo permitido de 167 µg/kg. 48 horas após a administração, os resíduos nos 4 animais estavam abaixo de 167 µg/kg. De acordo com a diretriz do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para os tecidos comestíveis³, o método estatístico conduziria a um intervalo de segurança de 38,25 horas, arredondado para 48 horas. No entanto, a homogeneidade da variância não é alcançada, o que é esperado para os resíduos da injeção num ponto temporal tão próximo da administração.

O CVMP considerou que este estudo de resíduos é um estudo de apoio, mas não pivô, uma vez que apresenta algumas lacunas (os resíduos de PGF_{2α} foram medidos apenas no local de injeção, a amostragem do local de injeção não está em conformidade com as recomendações da VICH GL48² e a estabilidade da PGF_{2α} em amostras de tecidos congeladas antes da análise é desconhecida). Não obstante, os resultados deste estudo que sustentam um intervalo de segurança de, pelo menos, 48 horas devem ser considerados para o estabelecimento do intervalo de segurança.

O segundo estudo de resíduos retirado da documentação relativa aos LMR foi realizado em 1979 com o Lutalyse 5 mg/ml. Seis vacas foram tratadas com uma única injeção intramuscular numa dose de 25 mg de dinoprost. Os animais foram abatidos 24, 48 e 72 horas após o tratamento, e os locais de injeção e o músculo fora do local de injeção foram analisados utilizando um RIA. 24 horas após a administração do Lutalyse 5 mg/ml, o nível de resíduos no local de injeção estava abaixo do nível máximo permitido de 167 µg/kg.

O CVMP considera que este antigo estudo de resíduos é apenas informativo, uma vez que apresenta algumas lacunas, tais como o número de animais, a amostragem do local de injeção e a estabilidade dos resíduos.

Estabelecimento de um intervalo de segurança

No total, os estudos mostram que os resíduos no local de injeção são superiores ao nível máximo permitido de 167 µg/kg nos pontos temporais antes de 24 horas após o tratamento. Alguns estudos evidenciam uma variabilidade interindividual significativa (1982, abril de 2009) na absorção, na distribuição e na depleção da substância ativa durante até 48 horas após a injeção. Às 24 horas, os resíduos encontravam-se abaixo do nível máximo permitido de 167 µg/kg em todos os estudos, exceto num estudo realizado em 1978, em que uma amostra apresentava uma concentração de 198,1 µg/kg, ou seja, superior ao limite máximo permitido 24 horas após a injeção. Das amostras analisadas 48 horas após o tratamento, os resíduos no local de injeção estiveram sempre abaixo deste limite.

Com base no estudo pivô (realizado em 2007 e comunicado em janeiro de 2009) e nos outros estudos fornecidos pelo titular da AIM Zoetis, bem como nos estudos retirados da documentação relativa aos LMR, foi possível estabelecer um intervalo de segurança de 48 horas. A presente proposta considera que:

- no estudo de janeiro de 2009 em conformidade com as BPL, realizado pela Zoetis, não foram observados resíduos acima do limite de 167 µg/kg derivados da DDA a partir de 24 horas após a injeção;
- é necessária uma margem de segurança de 30% devido à variabilidade interindividual significativa (estudos de 1982 e abril de 2009);
- num estudo da documentação relativa aos LMR (1978), encontrou-se um animal com resíduos no local de injeção acima do limite de 167 µg/kg derivado da DDA (com 198,1 µg/kg) 24 horas após a administração. De acordo com a diretriz do CVMP relativa à determinação dos intervalos

de segurança para os tecidos comestíveis³, o método alternativo conduziria a um intervalo de segurança de 48 horas mais uma margem de segurança, resultando num intervalo de segurança de 3 dias. No entanto, o CVMP considerou que não é necessário adicionar esta margem de segurança ao intervalo de segurança de 48 horas, uma vez que, às 24 horas, apenas um valor se encontrava ligeiramente acima do limite de 167 µg/kg e a semivida de absorção a partir do local de injeção é de aproximadamente 2 horas.

Além disso, tanto o método estatístico da diretriz do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para os tecidos comestíveis³, com alguns limites, como uma abordagem estatística inspirada no método «concentração segura por ordenha» (*safe concentration per milking*, SCPM) e baseada no limite máximo tolerável (UTL) em 95/95, sustentam um intervalo de segurança de 48 horas quando aplicado aos resultados deste estudo;

- os estudos disponíveis mostram que os resíduos no local de injeção às 48 horas estão muito abaixo do limite de 167 µg/kg, ao passo que, às 10 e 12 horas, os resíduos são altamente variáveis e excedem o nível máximo permitido de 167 µg/kg. O UTL 95/95 (abordagem estatística semelhante à do método SCPM no leite) aplicado a todos os estudos está largamente acima do limite de 167 µg/kg às 10 horas (com 25 valores de resíduos individuais às 10 horas). Para os pontos temporais posteriores, o cálculo do UTL 95/95 carece de potência, uma vez que não existem valores de resíduos suficientes disponíveis por ponto temporal.

Embora o dinoprost trometamina não tenha LMR numéricos, o CVMP considerou necessário um intervalo de segurança, com base nos dados dos estudos de resíduos fornecidos e em conformidade com a diretriz do CVMP relativa aos resíduos no local de injeção (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ e a diretriz do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para os tecidos comestíveis³.

O CVMP reconheceu que o consumo de um local de injeção seria um acontecimento raro, uma vez que os animais tratados com o Dinolytic/Lutalyse se destinam a fins reprodutivos e não são enviados rotineiramente para abate. Embora o abate de emergência no prazo de 3 horas após a administração e um acidente concomitante não sejam considerados realistas, a possibilidade de abate entre 12 e 24 horas, de acordo com a norma VICH GL48², secção 2.3.7.1, é realista em caso de um acidente durante/imediatamente após a administração (pior cenário). Deve realçar-se que, em vários Estados-Membros, os bovinos podem ser sacrificados pelo veterinário na exploração por motivos de abate de emergência. Além disso, estes medicamentos veterinários são utilizados num grande número de animais, o que aumenta a probabilidade de os locais de injeção que contêm resíduos de PGF_{2α} poderem ser consumidos.

A DDA baseia-se em contrações uterinas, que podem ser muito dolorosas e representam um potencial risco grave (abortos e parto prematuro) durante toda a gravidez, nos casos em que a gravidez já se encontra em risco de parto prematuro.

Tendo em conta a elevada variabilidade na absorção da substância ativa observada nos vários estudos de depleção de resíduos nas primeiras horas após a injeção, o elevado número de animais tratados anualmente e uma vez que deve ser evitado qualquer risco de exposição do consumidor a níveis de resíduos acima da concentração segura, é necessário estabelecer um intervalo de segurança adequado para evitar eventuais riscos para os consumidores após a ingestão oral de tecidos do local de injeção.

⁴ CVMP guideline on injection site residues (EMA/CVMP/542/03-FINAL) – [link](#)

3. Avaliação da relação benefício-risco

Introdução

Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos para os medicamentos veterinários Dinolytic 12,5 mg e 5 mg soluções injetáveis e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos e que recomendasse intervalos de segurança adequados para a carne e as vísceras derivados de bovinos tratados.

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em questão em bovinos não ter sido especificamente avaliada no âmbito deste procedimento de consulta, os medicamentos veterinários em avaliação são considerados eficazes em bovinos devido aos seus efeitos luteolíticos, desde que esteja presente um corpo lúteo ativo. A dose recomendada para todas as indicações em bovinos é de 25 mg de dinoprost por animal.

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança nas espécies-alvo, a segurança dos utilizadores e o risco ambiental relativos aos medicamentos veterinários em apreço não foram objeto de avaliação neste procedimento de consulta.

Foi identificado um risco relativo à duração dos intervalos de segurança autorizados para bovinos (carne e vísceras). Para alguns medicamentos veterinários, o intervalo de segurança atual pode ser insuficiente para permitir que os resíduos de dinoprost caiam abaixo da DDA estabelecida nos tecidos comestíveis, colocando, assim, um risco para os consumidores após a ingestão oral de tecidos do local de injeção provenientes de bovinos tratados com estes medicamentos.

Medidas de gestão ou mitigação dos riscos

O dinoprost trometamina foi previamente avaliado pelo CVMP¹ e, embora se tenha considerado que não é necessário um LMR, foi estabelecida uma DDA de 0,83 µg/kg de peso corporal (correspondente a 50 µg para uma pessoa de 60 kg).

De modo a garantir a segurança dos consumidores de alimentos e produtos alimentares derivados de animais tratados com estes medicamentos, e para que a depleção de resíduos derivados de dinoprost trometamina ocorra abaixo da DDA, deverá decorrer um período de tempo suficiente entre o tratamento e o abate.

Com base nos estudos de depleção de resíduos em tecidos de bovinos, foi possível deduzir um intervalo de segurança para a carne e as vísceras de bovinos de 2 dias para todos os medicamentos. Considera-se que este intervalo de segurança é adequado para garantir a segurança dos consumidores.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Após considerar os fundamentos para o procedimento de consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que o intervalo de segurança para a carne e as vísceras derivados de bovinos tratados devem ser alterados conforme recomendado para garantir a segurança dos consumidores.

A relação benefício-risco global para os medicamentos veterinários Dinolytic 12,5 mg/ml e 5 mg/ml soluções injetáveis e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos permanece positiva, sob reserva das alterações recomendadas na Informação do Medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- com base nos dados de depleção de resíduos disponíveis, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de bovinos tratados devem ser alterados a fim de garantir a segurança dos consumidores;
- o CVMP considerou que a relação benefício-risco global para os medicamentos no âmbito deste procedimento permanece positiva, sob reserva das alterações na Informação do Medicamento;

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para o Dinolytic 12,5 mg/ml e 5 mg/ml soluções injetáveis e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, como referido no Anexo I, para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo das Características do Medicamento

4.11 Intervalo(s) de segurança

Bovinos:

Carne e vísceras: 2 dias.

Rotulagem

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 2 dias.

Folheto informativo

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 2 dias.